Dale Purves George J. Augustine
David Fitzpatrick William C. Hall
Anthony-Samuel LaMantia
Richard D. Mooney Michael L. Platt
Leonard E. White

Neuroscienze

Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americana

A cura di Luciano Fadiga

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati di altri volumi ti serve solo il relativo codice di attivazione.

NEUROSCIENZE ZANICHELLI

INDICE DEI CAPITOLI

INDICE GENERALE

CAPITOLO 4
CANALI IONICI E TRASPORTATORI DI MEMBRANA 63

CAPITOLO 5
LA TRASMISSIONE SINAPTICA 83

CAPITOLO 6
I NEUROTRASMETTITORI E I LORO RECETTORI 113

CAPITOLO 7
LA TRASDUZIONE INTRACELLULARE DEL SEGNALE 145

CAPITOLO 8
LA PLASTICITÀ SINAPTICA 169

© 978-88-08-72049-8

UNITÀ 2

Sensibilità ed elaborazione delle informazioni sensoriali 193

© 978-88-08-72049-8

CAPITOLO 15

UNITÀ 3

CAPITOLO 16

CAPITOLO 17

© 978-88-08-72049-8

UNITÀ 4

Le continue modificazioni delle strutture e delle funzioni nervose 497

CAPITOLO 22
LE FASI INIZIALI DELLO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO 498

CAPITOLO 23
LA FORMAZIONE DEI CIRCUITI NERVOSI 529

CAPITOLO 24
SESSO, SESSUALITÀ E CERVELLO 563

UNITÀ 5
Le funzioni cerebrali complesse e le neuroscienze cognitive 641

© 978-88-08-72049-8

CAPITOLO 28

CAPITOLO 29

CAPITOLO 30

CAPITOLO 31

CAPITOLO 32

CAPITOLO 33

APPENDICE

ATLANTE

PREFAZIONE

Che sia considerato in termini molecolari, cellulari, sistemici, comportamentali o cognitivi, il sistema nervoso rappresenta una parte meravigliosa della macchina biologica umana.

Dati i risultati a cui ha portato – si pensi a tutti i manufatti della cultura umana –, non stupisce che la ricerca scientifica voglia comprendere il funzionamento del cervello e del sistema nervoso nel suo insieme. Inoltre, gli effetti debilitanti e costosi delle malattie neurologiche e psichiatriche richiedono risposte urgenti. Lo scopo di questo libro è di evidenziare le sfide intellettuali e l'entusiasmo – così come le incertezze – di quella che molti considerano l'ultima grande frontiera della scienza biologica. Le informazioni qui presentate rappresentano un'introduzione per studenti universitari di Medicina e di altre professioni sanitarie, per specialisti in Neuroscienze e per quanti desiderino approfondire il funzionamento del sistema nervoso umano. Come ogni altra grande sfida, le neuroscienze dovrebbero essere, e in realtà lo sono, un ambito di profondo confronto e dibattito tra esperti, oltre che di piacevole divertimento. A tutti questi aspetti ci si è ispirati per la sesta edizione del volume: la speranza è che possano venire colti in egual misura da tutti i lettori.

Ringraziamenti

Siamo riconoscenti ai molti colleghi che ci hanno fornito contributi, critiche e consigli preziosi per questa e per le precedenti edizioni. In particolare, desideriamo ringraziare Paul Adams, Ralph Adolphs, David Amaral, Dora Angelaki, Eva Anton, Gary Banker, the late Bob Barlow, Marlene Behrmann, Ursula Bellugi, Carlos Belmonte, Staci Bilbo, Dan Blazer, Alain Burette, Bob Burke, Roberto Cabeza, Jim Cavanaugh, Jean-Pierre Changeux, John Chapin, Milt Charlton, Michael Davis, Rob Deaner, Bob Desimone, Allison Doupe, Sasha du Lac, Jen Eilers, Chagla Eroglu, Anne Fausto-Sterling, Howard Fields, Elizabeth Finch, Nancy Forger, Jannon Fuchs, David Gadsby, Michela Gallagher, Dana Garcia, Steve George, the late Patricia Goldman-Rakic, Josh Gooley, Henry Greenside, Jennifer Groh, Mike Haglund, Zach Hall, Kristen Harris, Bill Henson, John Heuser, Bertil Hille, Miguel Holmgren, Jonathan Horton, Ron Hoy, Alan Humphrey, Jon Kaas, Kai Kaila, Jagmeet Kanwal, Herb Killackey, Len Kitzes, Marc Klein, Chieko Koike, Andrew Krystal, Arthur Lander, Story Landis, Simon LeVay, Darrell Lewis, Jeff Lichtman, Alan Light, Steve Lisberger, John Lisman, Arthur Loewy, Ron Mangun, Eve Marder, Robert McCarley, Greg McCarthy, Jim McIlwain, Daniel Merfeld, Steve Mitroff, Chris Muly, Vic Nadler, Sulochana Naidoo, Ron Oppenheim, Larysa Pevny, Franck Polleux, Scott Pomeroy, Rodney Radtke, Louis Reichardt, Sidarta Ribiero, Marnie Riddle, Jamie Roitman, Steve Roper, John Rubenstein, Ben Rubin, David Rubin, Josh Sanes, Cliff Saper, Lynn Selemon, Paul Selvin, Carla Shatz, Sid Simon, Bill Snider, Larry Squire, John Staddon, Peter Strick, Warren Strittmatter, Joe Takahashi, Stephen Traynelis, Christopher Walsh, Xiaoqin Wang, Richard Weinberg, Jonathan Weiner, Christina Williams, S. Mark Williams, Joel Winston, and Ryohei Yasuda. È sottinteso, ovviamente, che qualsiasi errore non è in alcun modo imputabile a costoro.

I ringraziamenti sono anche dovuti ai nostri studenti nelle varie università in cui abbiamo lavorato, così come ai molti altri studenti e colleghi che ci hanno suggerito migliorie e correzioni. Infine dobbiamo un ringraziamento speciale a Andy Sinauer, Sydney Carroll, Martha Lorantos, Christopher Small, Jefferson Johnson, Joanne Delphia, Marie Scavotto, e al resto dello staff della Sinauer Associates per il loro eccezionale lavoro e per gli alti standard che hanno mantenuto lungo le sei edizioni di questo libro.

Autori

George J. Augustine, Ph.D.
David Fitzpatrick, Ph.D.
William C. Hall, Ph.D.
Ben Hayden, Ph.D.
Anthony-Samuel LaMantia, Ph.D.
Richard D. Mooney, Ph.D.
Michael L. Platt, Ph.D.
Dale Purves, M.D.
Fan Wang, Ph.D.
Leonard E. White, Ph.D.

Curatori

UNITÀ 1: George J. Augustine
UNITÀ 2: David Fitzpatrick e Richard D. Mooney
UNITÀ 3: Leonard E. White e William C. Hall
UNITÀ 4: Anthony-Samuel LaMantia
UNITÀ 5: Dale Purves e Michael L. Platt

CAPITOLO 4

CANALI IONICI E TRASPORTATORI DI MEMBRANA

Una visione d'insieme

Affinché i neuroni possano generare segnali elettrici è necessario che le membrane citoplasmatiche stabiliscano gradienti di concentrazione per specifici ioni e che siano in grado di cambiare rapidamente e selettivamente la permeabilità a questi ioni. Le proteine di membrana che generano e mantengono gradienti ionici vengono chiamate trasportatori attivi, mentre altre proteine, dette canali ionici, consentono i cambiamenti selettivi di permeabilità. I canali ionici sono proteine transmembrana che formano, circondandolo, uno stretto poro che permette a particolari ioni di permeare la membrana in modo selettivo. Alcuni canali ionici contengono anche strutture in grado di avvertire il potenziale elettrico esistente tra i due lati della membrana. Questi canali sensibili al voltaggio si aprono e si chiudono in risposta alle variazioni del potenziale di membrana, facendo in modo che la permeabilità della membrana venga regolata dalle modificazioni di questo potenziale. Altri tipi di canali ionici sono regolati da segnali chimici extracellulari, come i neurotrasmettitori, o da segnali intracellulari, come i secondi messaggeri. Altri canali ancora rispondono a stimoli meccanici, a variazioni della temperatura o a una combinazione di segnali. Differenti combinazioni di canali ionici sono riscontrabili in differenti tipi di cellule, dando origine a un ampio spettro di caratteristiche elettriche.

A differenza dei canali ionici, i trasportatori attivi sono proteine di membrana, che producono e mantengono i gradienti di concentrazione ionica. Il trasportatore attivo più importante è la pompa per il Na^+, che idrolizza ATP per regolare le concentrazioni intracellulari sia di Na^+ sia di K^+. Altri trasportatori attivi producono gradienti di concentrazione per diverse altre specie di ioni fisiologicamente importanti, come il Cl^-, il Ca^{2+} e l'H^+. Dal punto di vista della trasmissione dei segnali elettrici, trasportatori attivi e canali ionici svolgono funzioni complementari: i trasportatori creano i gradienti di concentrazione che spingono gli ioni a diffondere attraverso canali ionici aperti, generando in questo modo segnali elettrici.

I canali ionici coinvolti nei potenziali d'azione

Benché non conoscessero la natura fisica dei meccanismi di conduttanza che sono alla base dei potenziali d'azione, Hodgkin e Huxley avanzarono l'ipotesi che le membrane delle cellule nervose contengano canali che permettono a determinati ioni di passare da un lato all'altro della membrana (*vedi* Capitolo 3). Sulla base delle conduttanze e delle correnti ioniche misurate mediante esperimenti condotti con la tecnica del *voltage clamp*, si era giunti alla conclusione che i canali ionici di cui si supponeva l'esistenza dovessero possedere diverse proprietà. In primo luogo, poiché le correnti ioniche sono piuttosto grandi, si presumeva che i canali in questione potessero permettere il movimento di ioni attraverso la membrana a velocità elevate. In secondo luogo, dal momento che le correnti ioniche dipendono dal gradiente elettrochimico transmembrana, i canali dovevano necessariamente servirsi di questi gradienti. In terzo luogo, poiché gli ioni Na^+ e gli ioni K^+ attraversano la membrana indipendentemente gli uni dagli altri, si supponeva che tipi diversi di canali fossero capaci di distinguere tra il Na^+ e il K^+, consentendo soltanto a uno di questi tipi di ioni di passare attraverso la membrana in determinate condizioni. Infine, dato che le conduttanze ioniche sono voltaggio-dipendenti, si ipotizzava che i canali ionici potessero rilevare il potenziale di membrana, e che si aprissero solamente quando il potenziale raggiungeva determinati valori. Negli anni '50 del secolo scorso tale concetto di ca-

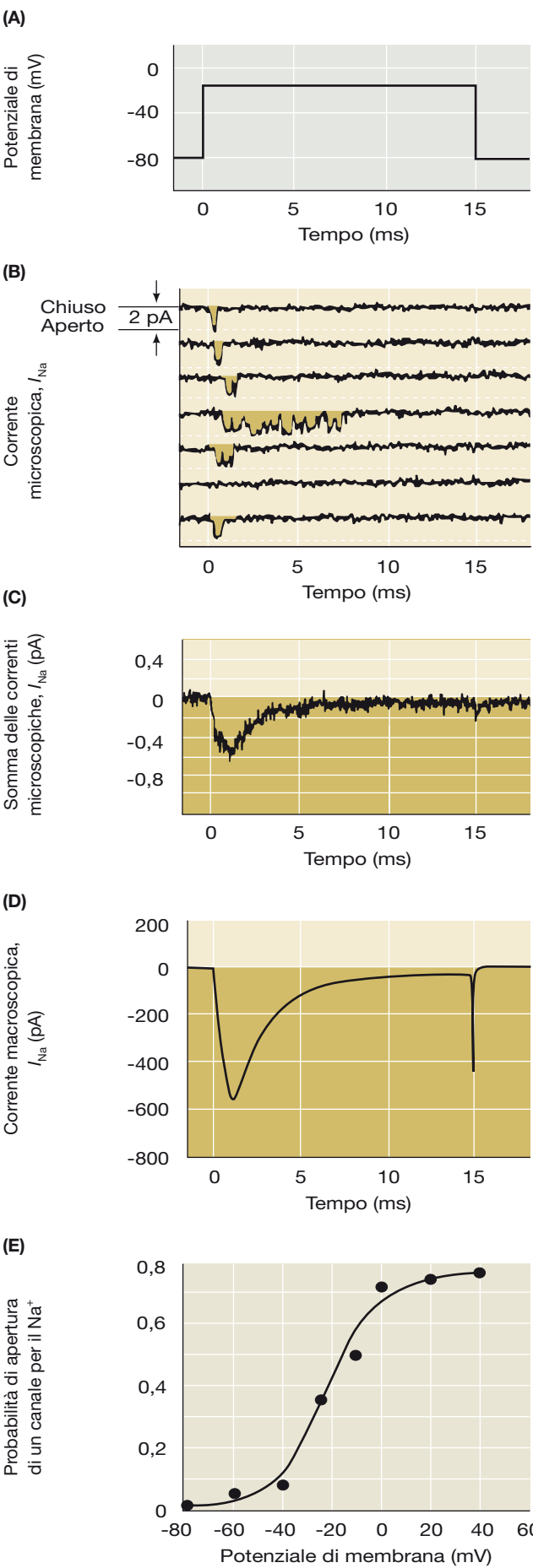
© 978-88-08-72049-8

nale ionico era ancora notevolmente teorico, tuttavia vari esperimenti condotti in seguito dimostrarono oltre ogni dubbio che le proteine transmembrana dette canali ionici sensibili al voltaggio esistono realmente e sono responsabili dei potenziali d'azione e di altri segnali elettrici.

La prima dimostrazione diretta della presenza nella membrana delle cellule nervose di canali sensibili al voltaggio e selettivi per determinati ioni venne dalle misurazioni delle correnti ioniche che attraversano singoli canali ionici. La tecnica del *voltage clamp* utilizzata da Hodgkin e Huxley poteva risolvere soltanto la corrente *complessiva* risultante dal flusso di ioni attraverso molte migliaia di canali. Nel 1976, tuttavia, presso il Max Planck Institute in Germania, Erwin Neher e Bert Sakmann misero a punto una tecnica in grado di misurare le correnti che attraversano singoli canali ionici. Questa straordinaria metodica, chiamata ***patch clamp***, rivoluzionò lo studio delle correnti di membrana (**scheda 4A**). In particolare, la tecnica del *patch clamp* fornì gli strumenti per verificare direttamente le deduzioni di Hodgkin e Huxley sulle caratteristiche dei canali ionici.

Le correnti che fluiscono attraverso i canali per il Na^+ possono essere esaminate meglio in condizioni sperimentali che impediscono il flusso di corrente attraverso altri tipi di canali presenti nella membrana (per esempio, i canali per il K^+). In queste condizioni la depolarizzazione di un frammento di membrana di un assone gigante di calamaro produce, ma solo saltuariamente, deboli correnti dirette verso l'interno (**figura 4.1**). Queste correnti hanno intensità molto ridotta, circa 1-2 pA (cioè, 10^{-12} ampere), ma sono riproducibili e raggiungono valori discreti, facendo supporre che siano generate dal flusso di ioni attraverso singoli canali aperti. L'intensità di queste correnti è di diversi ordini di grandezza inferiore a quella delle correnti di Na^+ misurate in un assone intero con la tecnica del *voltage clamp*. Le correnti che fluiscono attraverso singoli canali sono chiamate **correnti in miniatura** o **microscopiche** per distinguerle dalle **correnti macroscopiche** che attraversano un grande numero di canali distribuiti su una regione molto più estesa della membrana. Anche se le correnti microscopiche sono molto ridotte, una corrente di 1 pA riflette comunque il transito di migliaia di ioni durante ogni millisecondo. Pertanto, come previsto, un singolo canale permette a molti ioni di passare attraverso la membrana in un lasso di tempo molto breve.

FIGURA 4.1 Misure, effettuate con il metodo del *patch clamp*, delle correnti ioniche che attraversano singoli canali per il Na^+ in un assone gigante di calamaro.
In questi esperimenti l'assone veniva trattato con Cs^+ (cesio) per bloccare i canali voltaggio-dipendenti per il K^+. Impulsi depolarizzanti **(A)** applicati a un frammento di membrana contenente un singolo canale per il Na^+ danno origine a correnti di breve durata (**B**, deflessioni verso il basso) nelle sette registrazioni consecutive della corrente di membrana (I_{Na}). **(C)** La media di molte di tali registrazioni della corrente mette in evidenza che quasi tutti i canali si aprono nei primi 1-2 ms, dopodiché la probabilità di apertura dei canali diminuisce a causa della loro inattivazione. **(D)** Una corrente macroscopica misurata su un altro assone mostra la stretta correlazione esistente tra i decorsi temporali delle correnti microscopiche e macroscopiche di Na^+. **(E)** La probabilità di apertura di un canale per il Na^+ dipende dal valore del potenziale di membrana e aumenta a mano a mano che la membrana si depolarizza. [*Fonti*: (B,C) Bezanilla e Correa, 1995; (D) Vandenburg e Bezanilla, 1991; (E) Correa e Bezanilla, 1994.]

© 978-88-08-72049-8

SCHEDA 4A • La tecnica del *patch clamp*

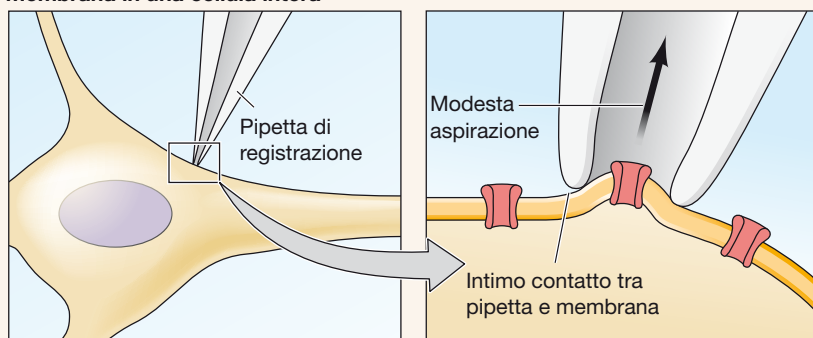
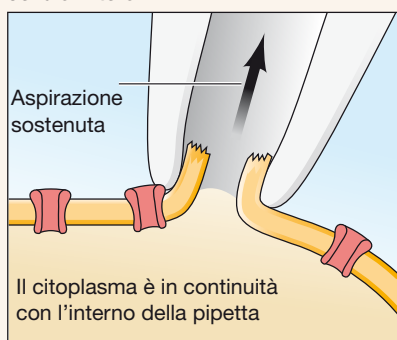
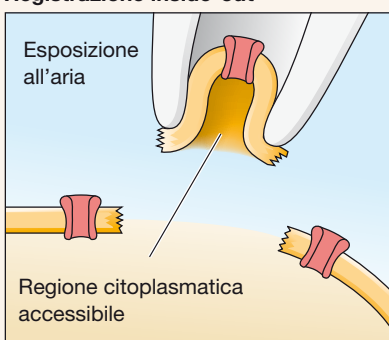
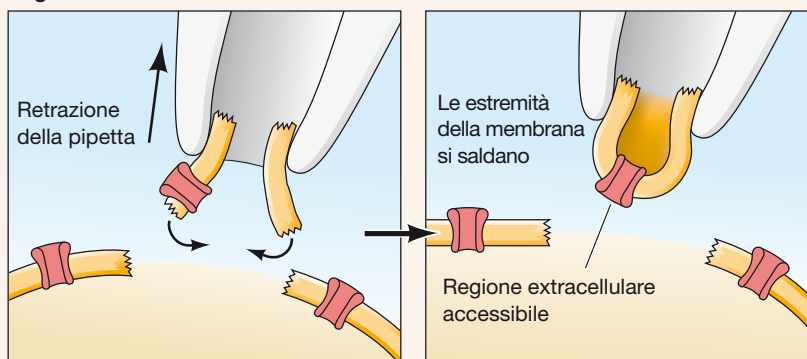
Molte informazioni sulla funzione dei canali ionici sono venute dalla messa a punto della tecnica del *patch clamp* negli anni '70 del secolo scorso. Questa tecnica si basa su un'idea molto semplice. Una micropipetta di vetro con all'estremità un'apertura molto piccola viene posta in stretto contatto con una minuscola porzione (*patch*) della membrana neuronale. Praticando una debole aspirazione nella pipetta, tra il bordo della punta della pipetta e la superficie della membrana si crea un'aderenza così stretta da impedire il passaggio di ioni. Di conseguenza, quando un singolo canale si apre, tutti gli ioni che fluiscono attraverso di esso sono costretti a entrare nella pipetta. La corrente elettrica che ne risulta, sebbene piccola, può essere misurata con un amplificatore elettronico molto sensibile collegato alla pipetta. Questa configurazione viene comunemente definita *tecnica del patch clamp a cellula adesa*. Come per la convenzionale tecnica del *voltage clamp*, il *patch clamp* permette di controllare sperimentalmente il potenziale di membrana in modo da caratterizzare la dipendenza dal voltaggio delle correnti di membrana.

Piccole modificazioni della tecnica permettono altre configurazioni di registrazione. Per esempio, se il frammento di membrana che aderisce alla punta della pipetta viene distrutto con un'aspirazione breve ma forte, l'interno della pipetta finisce per trovarsi in continuità con il citoplasma della cellula. Questa variante della tecnica permette di misurare i potenziali elettrici e le correnti dalla cellula intera e per questo viene chiamata *metodo di registrazione da cellula intera*. La tecnica del *patch clamp* a cellula intera permette anche uno scambio per diffusione tra la soluzione contenuta nella pipetta e il citoplasma, fornendo un utile sistema per iniettare sostanze all'interno di una cellula sottoposta a *patch clamp*.

Altre due varianti della tecnica del *patch clamp* derivano dalla scoperta che, una volta che si è stabilita una stretta aderenza tra la membrana e la pipetta di vetro, piccoli frammenti di membrana possono essere prelevati dalla cellula senza modificare l'aderenza; in questo modo si ottiene un preparato che è privo delle interferenze causate dal resto della cellula. La semplice retrazione di una pipetta disposta nella configurazione in cui il frammento di membrana è adeso, fa sì che si formi una piccola vescicola di membrana che rimane attaccata alla pipetta. Esponendo brevemente la punta della pipetta all'aria, la vescicola si apre formando un frammento di membrana che espone la sua superficie intracellulare. Questa variante, chiamata *configurazione inside-out*, permette di misurare le correnti che attraversano singoli canali con il vantaggio di poter cambiare il mezzo al quale è esposta la superficie intracellulare della membrana. Pertanto la configurazione inside-out è particolarmente adatta per studiare l'influenza di molecole intracellulari sulla funzione dei canali ionici.

In alternativa, se la pipetta viene retratta mentre ci si trova nella configurazione a cellula intera, si ottiene un frammento di membrana che espone la sua superficie extracellulare. Questa configurazione, detta *outside-out*, è eccellente per studiare l'influenza di segnali chimici extracellulari, come i neurotrasmettitori (*vedi* Capitolo 5), sull'attività dei canali ionici.

Questa serie di possibili configurazioni rende il metodo del *patch clamp* una tecnica estremamente versatile per lo studio delle funzioni dei canali ionici. Versioni robotizzate della tecnica del *patch clamp* si sono fatte strada anche nell'industria farmaceutica, dove vengono utilizzate come strumenti rapidi e sensibili per testare farmaci che agiscono su canali ionici.

Registrazione da un frammento di membrana in una cellula intera

Registrazione da una cellula intera

Registrazione inside-out

Registrazione outside-out

Quattro configurazioni della tecnica del *patch clamp* per misurare le correnti ioniche.

Numerose osservazioni hanno ulteriormente dimostrato che le debolissime correnti microscopiche illustrate nella figura 4.1B sono dovute all'apertura di singoli canali per il Na^+ attivati dal voltaggio. In primo luogo, le correnti sono trasportate dal Na^+; di conseguenza, sono dirette verso l'interno quando il potenziale di membrana è più negativo di E_{Na}, invertono la loro polarità quando il potenziale è uguale a E_{Na}, si dirigono verso l'esterno a potenziali più positivi e presentano un'intensità minore quando viene ridotta la concentrazione di Na^+ nel mezzo esterno. Questo comportamento corrisponde esattamente a quello delle correnti macroscopiche di Na^+ descritte nel Capitolo 3 (*vedi* figura 3.4). In secondo luogo, l'andamento temporale dell'apertura, chiusura e inattivazione di questi canali corrisponde al comportamento cinetico delle correnti macroscopiche di Na^+. Questa corrispondenza è difficile da apprezzare nelle misurazioni delle correnti microscopiche che fluiscono attraverso un unico canale aperto, perché singoli canali si aprono e si chiudono in modo stocastico (casuale), come risulta evidente dall'esame dei singoli tracciati illustrati nella **figura 4.1B**. Tuttavia, ripetute depolarizzazioni del potenziale di membrana causano l'apertura e la chiusura di ciascun canale per il Na^+. Quando si calcola la media complessiva delle correnti che si generano in risposta a un grande numero di tali stimoli, la risposta complessiva ha un decorso temporale molto simile a quello della corrente macroscopica di Na^+ (**figura 4.1C**). In particolare, i canali si aprono prevalentemente all'inizio di una depolarizzazione prolungata, ma, come previsto in base al comportamento della corrente macroscopica di Na^+, successivamente si inattivano (confronta le **figure 4.1C** e **4.1D**). In terzo luogo, sia l'apertura sia la chiusura dei canali sono voltaggio-dipendenti; pertanto, i canali sono chiusi a –80 mV, ma si aprono quando il potenziale di membrana si depolarizza. Di fatto, la probabilità che ogni dato canale si apra varia al variare del potenziale di membrana (**figura 4.1E**), come previsto, ancora una volta, in base alla conduttanza macroscopica per il Na^+ (*vedi* figura 3.7). Infine, la tetrodotossina, che blocca la corrente macroscopica di Na^+ (*vedi* figura 3.5), blocca anche le correnti microscopiche di Na^+. Nel loro insieme, questi risultati dimostrano che la corrente macroscopica di ioni Na^+ misurata da Hodgkin e Huxley deriva effettivamente

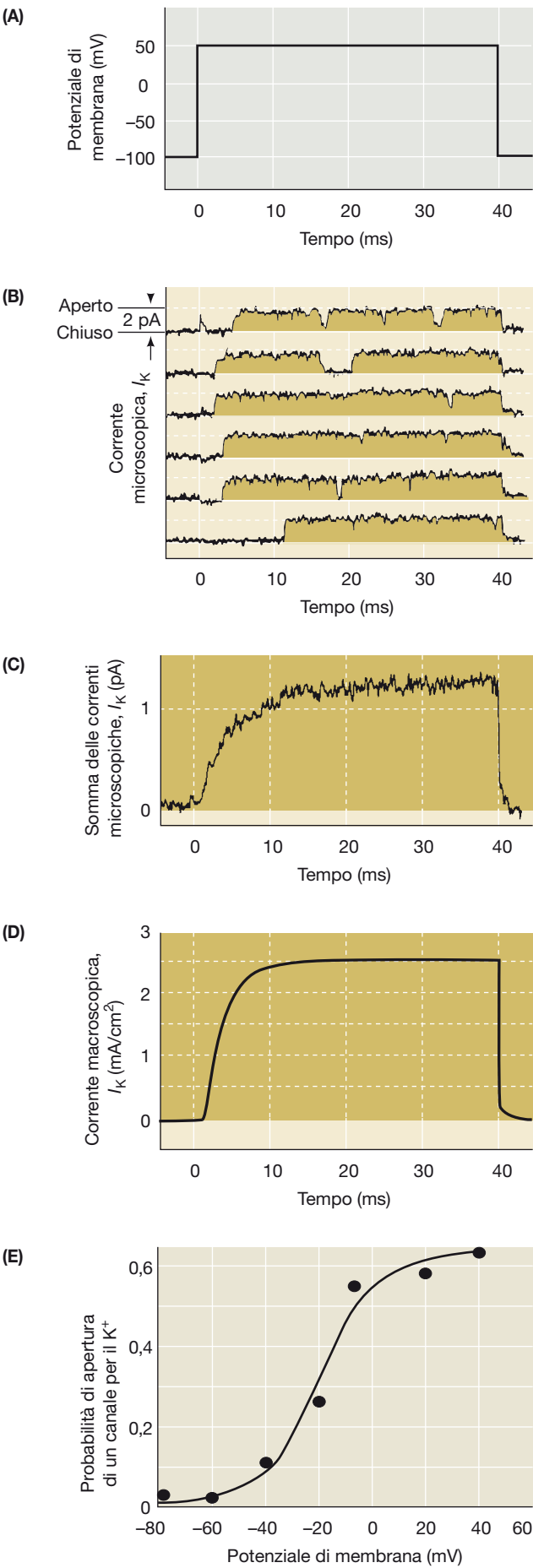



FIGURA 4.2 Misurazioni, effettuate con il metodo del *patch clamp*, delle correnti ioniche che attraversano singoli canali per il K^+ in un assone gigante di calamaro.
In questi esperimenti l'assone veniva trattato con tetrodotossina per bloccare i canali per il Na^+ voltaggio-dipendenti. Impulsi depolarizzanti **(A)** applicati a un frammento di membrana contenente un singolo canale per il K^+ danno origine a correnti di breve durata (**B**, deflessioni verso l'alto) ogni volta che il canale si apre. **(C)** La somma di tali registrazioni della corrente mostra che quasi tutti i canali si aprono con un ritardo, ma rimangono aperti per l'intera durata della depolarizzazione. **(D)** Una corrente macroscopica misurata su un altro assone mostra la correlazione esistente tra i decorsi temporali delle correnti microscopiche e macroscopiche di ioni K^+. **(E)** La probabilità di apertura di un canale per il K^+ dipende dal valore del potenziale di membrana e aumenta a mano a mano che la membrana si depolarizza. [*Fonti*: (B,C) Augustine e Bezanilla, in Hille, 2001; (D) Augustine e Bezanilla, 1990; (E) Perozzo *et al.*, 1991.]

dalla somma dei molti milioni di correnti microscopiche di Na^+, ciascuna delle quali corrisponde all'apertura di un singolo canale per il Na^+ sensibile al voltaggio.

Gli esperimenti condotti con la tecnica del *patch clamp*, inoltre, hanno permesso di scoprire le proprietà dei canali responsabili delle correnti macroscopiche di K^+ associate ai potenziali d'azione (**figura 4.2**). Quando il potenziale di membrana è depolarizzato (**figura 4.2A**), in condizioni che bloccano i canali per il Na^+ si possono osservare correnti microscopiche dirette verso l'esterno (**figura 4.2B**). Queste correnti microscopiche dirette all'esterno presentano tutte le caratteristiche osservate nel caso delle correnti che fluiscono attraverso i canali per il K^+ attivati durante un potenziale d'azione. Pertanto le correnti microscopiche (**figura 4.2C**), analogamente alle corrispondenti correnti macroscopiche (**figura 4.2D**), non presentano inattivazione nel corso di brevi depolarizzazioni. Inoltre, le correnti che attraversano i singoli canali ionici sono sensibili sia alle modificazioni sperimentali degli ioni sia ai farmaci che influenzano le correnti macroscopiche di K^+ e, come le correnti macroscopiche di K^+, sono voltaggio-dipendenti (**figura 4.2E**). Questa e altre osservazioni dimostrano che le correnti macroscopiche di K^+ associate alla fase di ripolarizzazione dei potenziali d'azione derivano dall'apertura di molti canali per il K^+ voltaggio-dipendenti.

In conclusione, la tecnica del *patch clamp* ha permesso l'osservazione diretta delle correnti ioniche microscopiche che attraversano i singoli canali ionici, confermando che i canali per il Na^+ e il K^+ sensibili al voltaggio sono responsabili delle correnti e conduttanze macroscopiche che stanno alla base del potenziale d'azione. Le misurazioni del comportamento di singoli canali ionici, inoltre, hanno fornito delucidazioni sulle loro caratteristiche molecolari. Per esempio, questi studi effettuati su singoli canali ionici hanno mostrato che la membrana dell'assone di calamaro contiene almeno due tipi di canali, uno selettivamente permeabile al Na^+ e un altro selettivamente permeabile al K^+. Questa **selettività ionica** implica che questi canali sono capaci di discriminare tra Na^+ e K^+. Poiché la loro apertura è influenzata dal potenziale di membrana, entrambi i tipi di canali sono **voltaggio-dipendenti**. La depolarizzazione aumenta le probabilità di apertura di ciascun tipo di canale, mentre l'iperpolarizzazione ne provoca la chiusura (*vedi* **figure 4.1E** e **4.2E**). Pertanto entrambi i tipi di canali devono avere un **sensore di voltaggio** in grado di percepire il potenziale di membrana (**figura 4.3**). Questi canali, tuttavia, si differenziano per aspetti molto importanti. Oltre alle differenze nella loro selettività ionica, come previsto in base al comportamento macroscopico delle correnti di Na^+ e K^+, descritto nel Capitolo 3, le proprietà cinetiche di apertura dei due canali sono sostanzialmente diverse. Inoltre, la depolarizzazione inattiva i canali per il Na^+ ma non quelli per il K^+, determinando il passaggio dei canali per il Na^+ in uno stato di assenza di conduttanza. I canali per il Na^+ devono quindi avere un ulteriore meccanismo molecolare responsabile dell'*inattivazione*.

Infine, queste proteine canale possiedono siti di legame che sono specifici per farmaci e varie neurotossine di cui è nota la capacità di bloccare determinati sottotipi di canali ionici (**scheda 4B**). Queste informazioni sulla fisiologia dei canali ionici costituiscono la base per ulteriori studi sul loro funzionamento a livello molecolare.

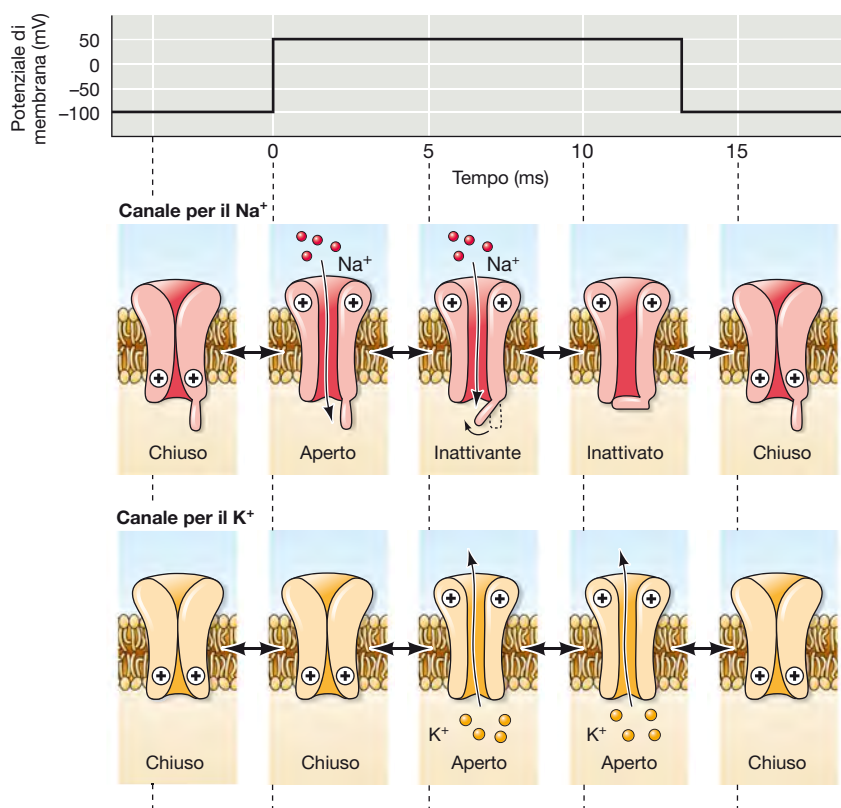



FIGURA 4.3 Stati funzionali dei canali per il Na^+ e il K^+ voltaggio-dipendenti. Entrambi i canali sono chiusi quando il potenziale di membrana è iperpolarizzato. Quando il potenziale è depolarizzato, i sensori di voltaggio (indicati con 1) consentono l'apertura dei canali, prima di quelli per il Na^+ poi di quelli per il K^+. I canali per il Na^+ si inattivano durante una depolarizzazione prolungata, mentre questo non accade per molti tipi di canali per il K^+.

© 978-88-08-72049-8

APPLICAZIONI CLINICHE

Malattie neurologiche causate da alterazioni dei canali ionici

Diverse malattie genetiche, chiamate complessivamente *canalopatie*, sono causate da alterazioni dei geni che codificano i canali ionici. Per esempio, più di 20 malattie ereditarie sono associate alla mutazione dei geni del canale Na^+. Numerose altre invece risultano da mutazioni dei geni associati ai canali ionici voltaggio-dipendenti o ligando-dipendenti, come per esempio i recettori di neurotrasmettitori quali l'acetilcolina, il glutammato e il GABA. Qui ci focalizzeremo su quei disordini neurologici causati dall'alterazione dei canali ionici voltaggio-dipendenti.

Epilessia

L'epilessia è una classe di disordini neurologici associati a episodi ricorrenti di attività ritmica di scarica spontanea in ampie popolazioni neuronali, causata dall'ipereccitabilità delle reti nervose. Sebbene molti tipi di epilessia siano sporadici, e quindi di ignota origine genetica, altre forme sono invece ereditarie. Mutazioni in non meno di cinque geni codificanti canali per il Na^+ (SCNA), sette per i canali per il K^+ (KCN) e due per il Ca^{2+} (CACN) sono implicati nell'epilessia. L'*epilessia mioclonica infantile* causa attacchi intrattabili con esordio durante il primo anno di vita. Molti di questi casi sono associati a mutazioni missenso o nonsenso nei geni *SCNA1* o *SCNA2* che riducono la funzionalità dei canali per il Na^+. Queste mutazioni alterano primariamente la capacità degli interneuroni inibitori di generare potenziali d'azione, determinando ipereccitabilità e quindi attacchi epilettici gravi. Alterazioni in uno dei tre geni che codificano il canale per il Na^+ causano *epilessie generalizzate con convulsioni febbrili* (GEFS) con esordio infantile e che si protraggono fino alla prima pubertà. Queste mutazioni determinano un rallentamento dell'inattivazione dei canali per il Na^+, che spiega l'ipereccitabilità neuronale presente nella GEFS. Altri tipi di epilessia sono associati ad alterazioni dei canali per il Na^+ fra cui l'*epilessia parziale migrante dell'infanzia*, l'*epilessia infantile familiare benigna* e l'*encefalopatia epilettica infantile*.

Un altro tipo di attacchi, la *convulsione neonatale familiare benigna* (BFNC) è determinata da mutazioni dei canali per il K^+. Questa malattia è caratterizzata da frequenti brevi accessi sin dalla prima settimana di vita che scompaiono spontaneamente entro pochi mesi. La BFNC è associata a mutazioni di almeno due geni, il *KCNQ2* e il *KCNQ3*, che codificando la struttura del canale voltaggio-dipendente per il K^+, determinano una riduzione della corrente di K^+ e ipereccitabilità neuronale. Mutazioni in altri geni di tipo KCN causano numerose altre forme di epilessie, inclusa l'epilessia generalizzata con discinesia parossistica e quella mioclonica.

Mutazioni in due geni codificanti il canale del Ca^{2+} causa altri tipi di epilessie. Per esempio, mutazioni nel *CACNA1H* o *CACNA1A* causano l'epilessia con assenze dell'infanzia, che si presenta come una perdita della consapevolezza o reattività in assenza di movimenti.

Atassia

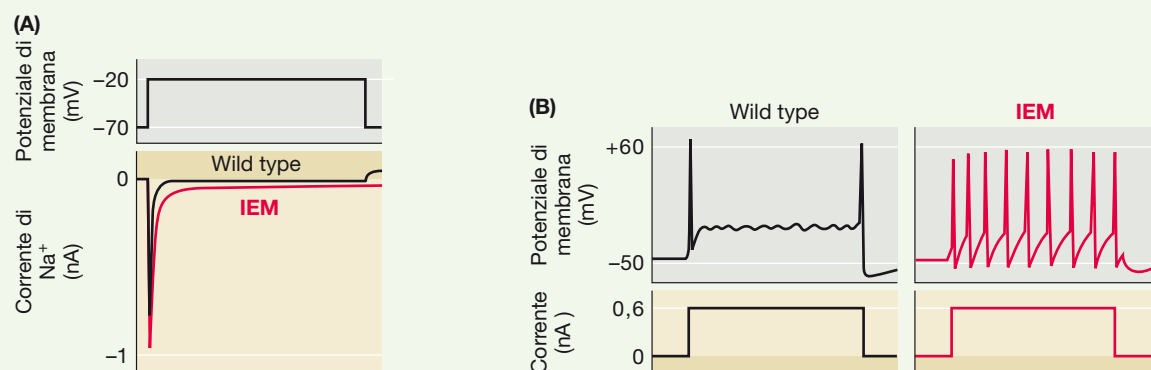
L'atassia si riferisce a quel grave disturbo del movimento volontario spesso associato a una patologia della funzione cerebellare (*vedi* Capitolo 19). L'*atassia episodica di tipo 1* (EA1) è caratterizzata da brevi episodi di atassia riconducibili a mutazioni in un gene, il *KCNA1*, codificante i canali voltaggio-dipendenti del K^+. Queste sono tipicamente mutazioni missenso che possono causare sintomi clinici attraverso l'alterazione dei meccanismi di ripolarizzazione dopo il potenziale d'azione. Nell'*atassia episodica di tipo 2* (EA2), i pazienti soffrono di attacchi ricorrenti caratterizzati da movimenti scoordinati degli arti e atassia grave. Questi disturbi sono accompagnati spesso da vertigini, nausea e mal di testa. La EA2 è causata da una varietà di mutazioni nel gene *CACNA1A* che può causare le manifestazioni cliniche della malattia attraverso una riduzione delle correnti attraverso i canali per il Ca^{2+}. L'*atassia spinocerebellare di tipo 6* (SCA6) è anch'essa causata da mutazioni nel gene *CACNA1A*. In questo caso, le mutazioni codificano un residuo di glutammina aggiuntivo sul canale del Ca^{2+}, conducendo a una progressiva degenerazione delle cellule cerebellari del Purkinje e quindi a un disturbo di tipo atassico. La SCA6 è quindi un esempio di poliglutammina che determina anche diversi altri tipi di malattie degenerative.

Emicrania

Le emicranie sono mal di testa ricorrenti che tipicamente durano alcune ore e colpiscono metà del capo. L'*emicrania emiplegica familiare di tipo 1* (FHM1) è caratterizzata da attacchi che possono durare da 1 a 3 giorni. Durante questi episodi, i pazienti esperiscono mal di testa intenso e vomito. Nelle famiglie affette dalla FHM1 sono diverse le mutazioni riscontrate nel gene che codifica i canali voltaggio-dipendenti del Ca^{2+}, ognuna in grado di determinare sintomi clinici di natura diversa. Per esempio, una mutazione nella regione che forma il poro del canale produce emicrania emiplegica associata ad atassia cerebellare progressiva, mentre i sintomi classici della FHM1 dipendono da altre mutazioni. Queste ultime sono mutazioni a guadagno di funzione e quindi che incrementano la corrente Ca^{2+} attraverso i canali. Una mutazione nel gene SCNA1 causa un'ulteriore forma di FHM, l'*emicrania emiplegica familiare di tipo 3*. Non è però ancora chiaro quali alterazioni dei canali per il Ca^{2+} o del Na^+ causino questo tipo di emicrania.

Dolore

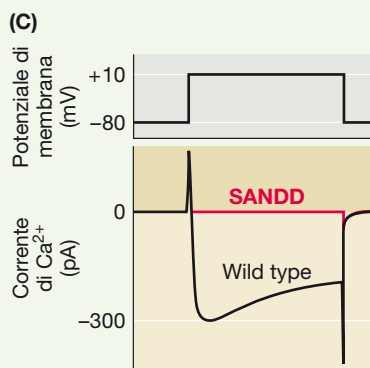
Numerose canalopatie sono associate con l'aumento o la diminuzione della percezione del dolore. Tipicamente, queste sono malattie dei nervi periferici e in particolare nei neuroni nocicettivi dei gangli delle radici dorsali (*vedi* Capitolo 10). Questi neuroni esprimono un solo tipo di canale per il Na^+, codificato dal gene *SCN9A*, che ne regola l'eccitabilità. Mutazioni del *SCN9A* sono alla base di due sindromi associate all'aumento della percezione del dolore: l'*eritromelalgia ereditaria* (IEM) e la *sindrome da dolore parossistico estremo* (PEPD). I pazienti affetti da IEM riportano esperienza di dolore intenso di tipo urente. La mutazione del gene *SCN9A* si associa a sindromi caratterizzate da guadagno di funzione. In questo caso le mutazioni modificano la voltaggio-dipendenza dei canali per il Na^+ verso potenziali maggiormente iperpolarizzanti e quindi aumentando le correnti prodotte dalla depolarizzazione (**figura A**). Ciò determina incremento della frequenza di scarica dei potenziali d'azione (**figura B**), che presumibilmente causa la sensazione dolorosa. I pazienti affetti da PEPD che riportano dolore viscerale intenso hanno una differente mutazione del gene *SCN9A* che riduce l'inattivazione dei canali per il Na^+, determinando correnti di Na^+ di maggior durata. Ad ogni modo, non è ancora chiaro come la persistenza delle

© 978-88-08-72049-8

(A) Incremento delle correnti voltaggio-dipendenti del Na^+ causate da mutazioni del gene *SCN9A* associate alla IEM. Con "Wild type" ci si riferisce alle forme non mutate e normali del canale. **(B)** Aumento della frequenza di scarica di potenziali d'azione causato da mutazioni del gene *SCN9A* associato alla IEM. (Da Waxman e Zamponi, 2014.)

correnti del Na^+ possano causare i sintomi della PEPD. Mutazioni a carico del gene *SCN9A* che determinano perdita della funzione sono associate all'*insensibilità congenita al dolore*, la quale è caratterizzata dalla perdita della sensibilità dolorosa. Allo stesso modo, mutazioni a carico di un altro gene che codifica un altro canale per il Na^+, l'*SCN11A*, possono anch'esse produrre insensibilità congenita del dolore.

Sordità
La perdita dell'udito è il disordine sensoriale più comune nell'uomo. La sordità congenita è un disordine caratterizzato da uno spettro molto ampio di alterazioni genetiche; la sordità è infatti associata a mutazioni di oltre 50 geni, alcuni dei quali codificano per canali ionici e trasportatori attivi. La disfunzione del nodo senoatriale e sordità (SANDD) è causata da una mutazione del gene *CACNA1D* che codifica il canale voltaggio-dipendente per il Ca^{2+} espresso sia nelle cellule muscolari del cuore che nelle cellule ciliate cocleari (*vedi* Capitolo 13). Così come indicato dal nome, i pazienti affetti da SANDD soffrono sia di una disfunzione cardiaca che di una sordità congenita. Le mutazioni associate alla SANDD nel gene *CADNA1D* interferiscono con la permeabilità del Ca^{2+} attraverso il canale del Ca^{2+} e quindi eliminandone l'influsso (**figura C**). Ciò determina da un lato la sordità, poiché il rilascio del neurotrasmettitore da parte delle cellule ciliate dipende dal calcio, dall'altro le disfunzioni cardiache risultano da un'alterazione della genesi del potenziale d'azione. Inoltre, la mutazione dei canali ionici causa almeno altri due disordini della funzione uditiva. La perdita progressiva dell'udito associata alla sordità neurosensoriale non sindromica di tipo 2 è determinata dalla mutazione del gene *KCNQ4* che codifica il canale voltaggio-dipendente per il K^+ localizzato sulle cellule ciliate dei sistemi vestibolare e uditivo. La sordità nella sindrome di Bartter di tipo IV è causata da una mutazione nella barttina, una subunità β dei canali del Cl^- della famiglia CIC.

Cecità
La *cecità notturna stazionaria congenita* legata al cromosoma X (CSNB) è un disturbo recessivo della retina che causa cecità notturna, diminuzione dell'acuità visiva, miopia, nistagmo e strabismo. Il quadro completo della CSNB è caratterizzato dal mancato funzionamento dei bastoncelli della retina. La CSNB incompleta causa un funzionamento ridotto (ma misurabile) sia dei bastoncelli sia dei coni. Analogamente alla EA2, il tipo incompleto di CSNB è caratterizzato da mutazioni al gene CACNA1F che causano l'assemblaggio di canali per il Ca^{2+} difettosi. Il cattivo funzionamento della retina può derivare da una diminuzione delle correnti di Ca^{2+} e dal rilascio di neurotrasmettitori da parte dei fotorecettori (*vedi* Capitolo 11).

Riassumendo, l'alterazione dei canali ionici spesso determina disturbi neurologici e ciò non fa altro che evidenziare l'importanza di un loro studio allo scopo di scoprirne l'eziologia. Inoltre, le canalopatie costituiscono un'opportunità per incrementare la nostra comprensione sul ruolo giocato dai canali ionici nelle funzioni del sistema nervoso centrale e periferico.

(C) Perdita di corrente attraverso i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} nelle mutazioni del gene *CACNA1D* associate alla SANDD. (Tratto da Baig *et al.*, 2011.)

CAPITOLO 32

PENSIERO, PIANIFICAZIONE E DECISIONE

Una visione d'insieme

Pensare, pianificare e decidere sono alcune tra le più avanzate funzioni del cervello umano (e verosimilmente di quello di molti altri animali). Sebbene le persone talvolta reagiscano agli stimoli ambientali in maniera stereotipata, il cervello umano possiede una sorprendente capacità nel rispondere flessibilmente e nel prevedere il risultato del comportamento. Il comportamento stesso dipende quindi non soltanto dall'input sensoriale, ma anche da informazioni memorizzate, obiettivi e previsioni in merito a ciò che potrebbe accadere. Questa flessibilità fornisce agli esseri umani l'abilità, tra gli altri comportamenti complessi, di giocare a scacchi, scrivere romanzi e condurre indagini scientifiche.

A causa di tale complessità, queste funzioni cerebrali sono difficili da studiare con la medesima precisione utilizzata per comprendere altri processi nervosi. Di conseguenza, il pensiero, la pianificazione e la decisione sono strettamente legati tanto alla psicologia e alla filosofia quanto alla neurobiologia. Ciononondimeno, recenti progressi nei metodi di elettroencefalografia, tomografia a emissione di positroni e risonanza magnetica funzionale hanno permesso ai neuroscienziati di fornire uno schema approssimativo delle reti cerebrali associate a queste abilità fondamentali. Parallelamente a ciò, gli studi condotti su animali hanno rivelato alcune delle circuiterie e dei meccanismi cellulari alla base di esse. Infine, l'avvento di sistemi di calcolo a elevate prestazioni e lo sviluppo di modelli computazionali hanno consentito ai neuroscienziati di sperimentare simulazioni biologicamente verosimili di queste funzioni cerebrali.

Non meno importante, molte patologie neurologiche e psichiatriche sono caratterizzate da deficit del pensiero, della pianificazione e della decisione. La dipendenza, la depressione, la schizofrenia e il disturbo ossessivo-compulsivo sono tutti disturbi associati a un'alterazione nella flessibilità cognitiva, comprendente un indebolimento della capacità di pianificare a lungo termine, dell'abilità di apprendere dagli errori, della motivazione e della capacità di prendere decisioni. L'impatto di queste disabilità sui pazienti e sulle loro famiglie, per non parlare delle loro ripercussioni sociali ed economiche, sottolinea l'importanza di comprendere tali disturbi.

Uno schema delle relative circuiterie

Le capacità di pensare, pianificare e decidere si basano su un insieme di relative attività mentali che vengono genericamente descritte con il nome di *funzioni esecutive*. Sebbene questo termine faccia riferimento alla gestione di attività "aziendali", sarebbe errato immaginare che il cervello lavori effettivamente in questo modo. Pare più adatto considerare le funzioni esecutive come parte di un *sistema di controllo* (un termine mutuato dall'ingegneria) che adatta le funzioni cognitive all'ambiente e allo stato attuali dell'organismo, esattamente come un termostato regola i sistemi di riscaldamento e di condizionamento per mantenere la temperatura. Un complesso sistema di controllo nervoso coinvolgerebbe numerosi elementi, tra i quali la memoria a breve termine, la valutazione della ricompensa, la risoluzione dei conflitti e l'inibizione delle risposte.

Poiché numerose aree anatomiche della corteccia prefrontale sono state associate a queste funzioni, si è tentati di concludere che ognuno di questi elementi sia direttamente rappresentato da una specifica regione cerebrale. In realtà, operazioni mentali complesse come il pensiero, la pianificazione e la decisione sono distribuite attraverso molteplici regioni cerebrali, tra cui la corteccia prefrontale, che interagiscono tra loro (**figura 32.1**).

La **corteccia prefrontale** (**PFC**, *prefrontal cortex*) è la porzione del lobo frontale anteriore alla corteccia motoria, presente sia negli esseri umani sia nei primati non-umani (**figura 32.2**) e che nell'uomo si presenta particolarmente prominente. Sebbene l'esistenza delle aree citoarchitettoniche di Brodmann sia ormai largamente dimostrata (*vedi* figura 27.1), non v'è consenso sui limiti istologici che definiscono le sottoregioni della corteccia prefrontale (**figura 32.3**). Tali regioni non sono neppure chiaramente definite dal punto di vista elettrofisiologico, come invece per esempio accade nella corteccia visiva situata nel lobo occipitale. Identificare con affidabilità il flusso di informazioni attraverso la corteccia prefrontale risulta perciò arduo se non impossibile; le connessioni attraverso diverse regioni corticali sono spesso reciproche ed è difficile distinguere quali connessioni siano afferenti e quali efferenti. Questa robusta connettività rappresenta un enigma che riguarda le cortecce associative in generale, come indicato nel Capitolo 27.

Nonostante questa complessità, si può identificare un percorso approssimativo dalle afferenze alle efferenze. Le informazioni riguardanti gli stimoli sensoriali vengono trasmesse alla corteccia orbitofrontale (ovvero, la porzione orbitale della corteccia prefrontale), in cui potrebbero avere luogo le rappresentazioni dei *valori* di varie opzioni. I segnali codificanti questo valore, e probabilmente molte altre informazioni, sono poi tramessi rostralmente e lateralmente alla corteccia prefrontale laterale e mediale, dove entrano in azione le valutazioni che influenzano la presa di una decisione. Secondo una possibile interpretazione, i segnali risultanti vengono poi trasmessi dorsalmente ad altre regioni della corteccia prefrontale, le quali utilizzano queste informazioni per pianificare possibili risposte. Da lì, i segnali si propagano alle cortecce premotorie e parietali e, infine, alla corteccia motoria e ad altre regioni corticali che danno origine al comportamento (si ricordi che il comportamento non si limita alle azioni motorie, ma include anche la percezione, l'attenzione, l'emozione, la memoria e altre ancora). Queste vie e le loro proiezioni sono influenzate da neurotrasmettitori (come la dopamina, la serotonina e l'acetilcolina), da circuiti specializzati tra corteccia cerebrale e gangli della base, nonché da processi emotivi e mnemonici che avvengono, rispettivamente, nell'amigdala e nell'ippocampo. Il resto del capitolo descrive alcune di queste interazioni, sebbene sia opportuno tenere presente che la loro complessità e la difficoltà nel concepire modelli di queste funzioni negli animali limitano le conclusioni che possono essere tratte con sicurezza.

La corteccia orbitofrontale e la valutazione delle opzioni

La **ricompensa** è un'influenza fondamentale sulle decisioni che gli individui prendono e sulle risposte che essi forniscono agli stimoli. In linea generale, il valore della ricompensa di un'opzione si riferisce al beneficio che essa fornisce all'individuo che ha preso la decisione, nel breve (come il sollievo che si prova bevendo una bibita fredda in una giornata afosa) o nel lungo termine (come il pensionamento o l'aumento di opportunità derivanti

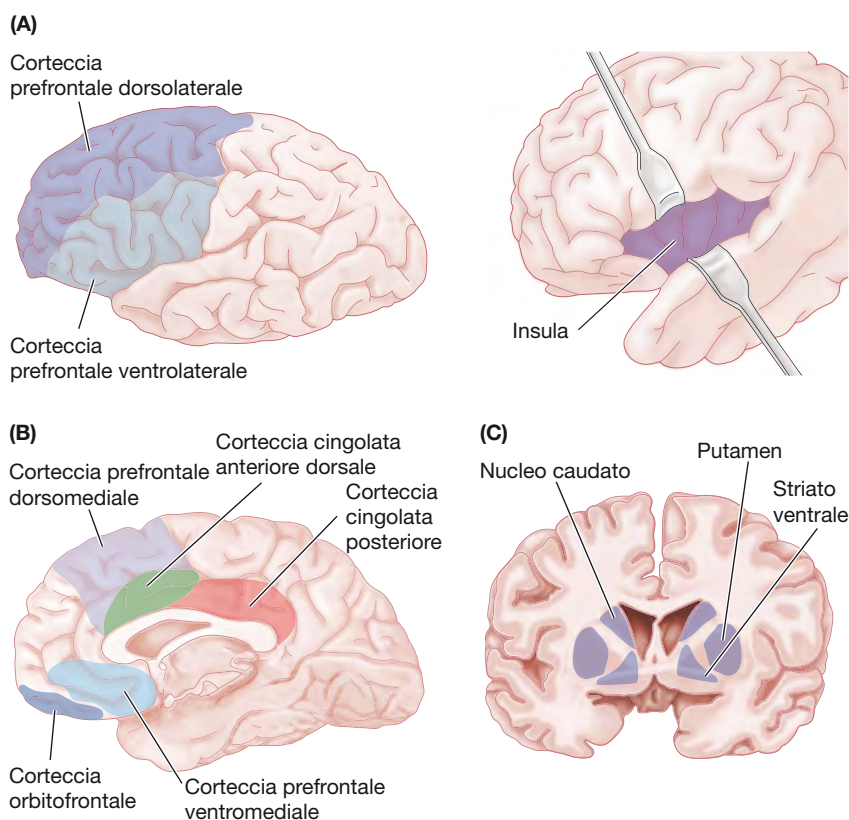



FIGURA 32.1 Principali regioni cerebrali coinvolte nel pensiero, nella pianificazione e nella decisione. Tre vedute del cervello umano: laterale **(A)**, mediale **(B)** e coronale **(C)**. Sono evidenziate la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia prefrontale ventrolaterale, l'insula, la corteccia prefrontale dorsomediale, la corteccia prefrontale ventromediale, la porzione dorsale della corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale e la corteccia cingolata posteriore. Sono inoltre illustrati i loro principali bersagli nello striato: il nucleo caudato, il putamen e la parte ventrale dello striato.

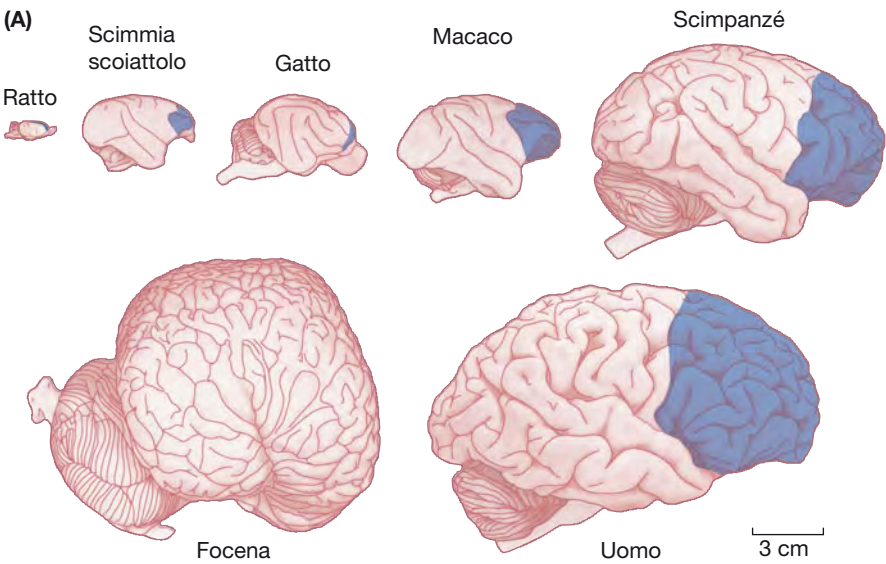
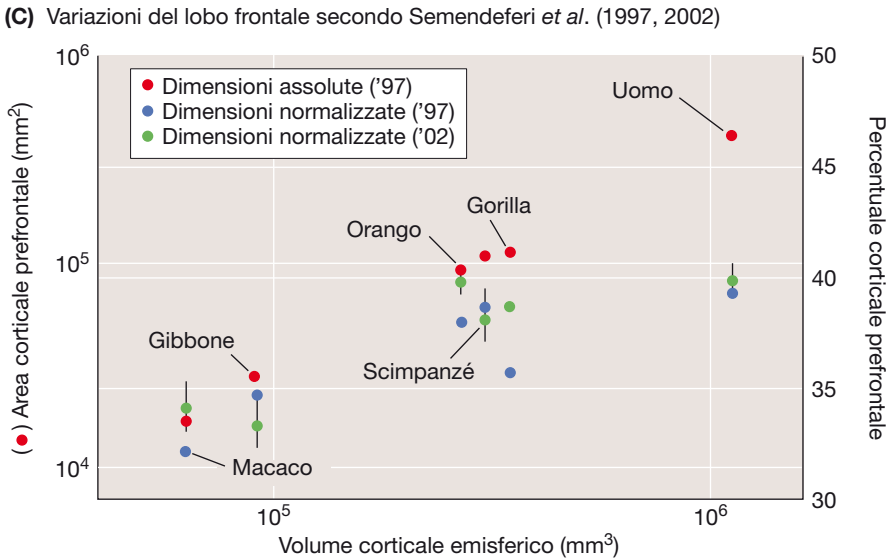
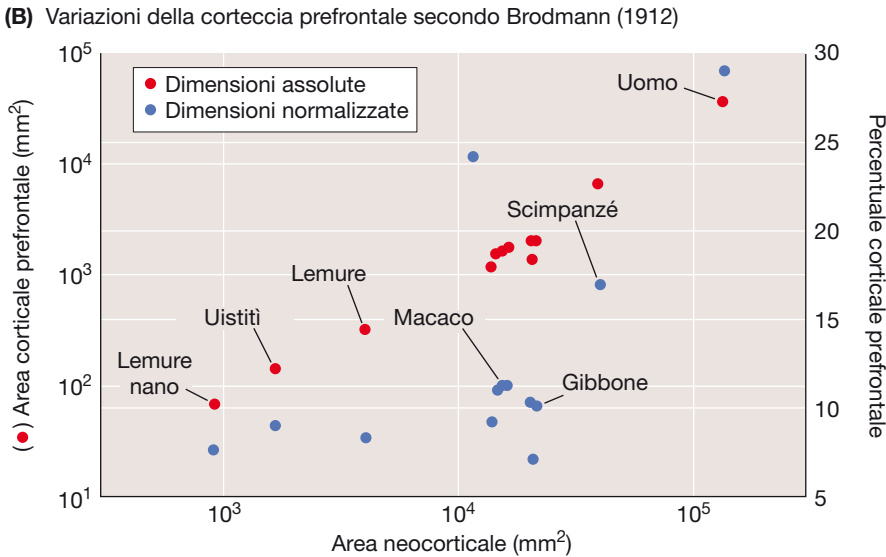



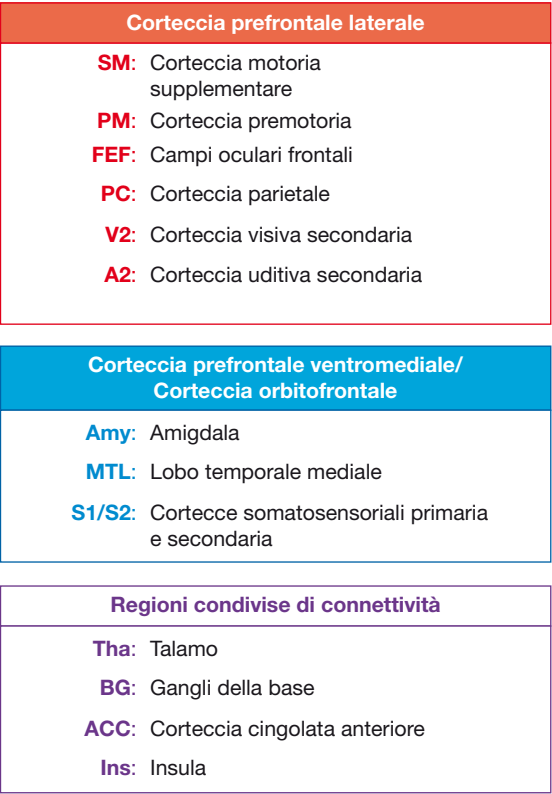
FIGURA 32.2 Dimensioni della corteccia cerebrale e della corteccia prefrontale nei mammiferi. **(A)** Tra le sette specie animali qui riportate, gli esseri umani hanno la corteccia cerebrale più estesa e, rispetto alle altre specie non appartenenti all'ordine dei primati, una più vasta PFC (in blu), anche nel momento in cui si corregge tale dato per le dimensioni cerebrali. È raffigurato anche il cervello di focena per poterne confrontare le dimensioni; la sua PFC non è indicata in quanto non se ne conoscono i limiti anatomici. **(B)** All'interno dell'ordine dei primati, le dimensioni della PFC sono approssimativamente proporzionali a quelle del resto della neocorteccia. Il lavoro di Brodmann agli inizi del ventesimo secolo ha mostrato che gli esseri umani e le altre grandi scimmie hanno una PFC molto estesa. **(C)** Lavori successivi hanno indicato come le dimensioni relative della PFC rimangono piuttosto costanti all'interno dell'ordine dei primati. [*Fonti*: (B) Brodmann, 1912; (C) Semendeferi *et al.*, 1997, 2002.]

© 978-88-08-72049-8

dall'iscrizione del proprio figlio a una scuola migliore). La stima del valore di un'opzione coinvolge la percezione delle sue proprietà sensoriali, l'identificazione della situazione e l'attingere a informazioni mnemoniche riguardanti esperienze passate avvenute in contesti simili. Per esempio, un avventore potrebbe essere attratto da un particolare antipasto, ma il ricordo di una passata esperienza di intossicazione alimentare dopo aver mangiato quel piatto potrebbe indurlo a decidere di scegliere altro. Tali dettagli sono combinati per stimare un valore che possa essere confrontato con quelli di altre opzioni per guidare le decisioni. Il processo di **valutazione** – la stima del valore di un'opzione sulla base di informazioni sia passate sia presenti – è stato associato alla **corteccia orbitofrontale** (**OFC**, *orbitofrontal cortex*) (**figure 32.3** e **32.4**), sulla base delle sue connessioni anatomiche, dei disturbi comportamentali a seguito di un danno a carico di tale area e della sua attivazione nel corso dell'apprendimento e della presa di decisioni.

La OFC riceve afferenze da tutte le maggiori modalità sensoriali (vista, udito, sensazioni somatiche, olfatto e gusto), che le danno accesso alle informazioni necessarie per riconoscere le opzioni. A differenza delle altre regioni prefrontali, la OFC presenta tuttavia ridotte connessioni motorie, coerentemente con l'idea che fornisca afferenze a sistemi a propria volta responsabili della selezione e dell'esecuzione del comportamento. Inoltre, la OFC riceve afferenze dall'ippocampo e da regioni a esso adiacenti situate nel lobo temporale mediale, che sono coinvolte nella conservazione e nel recupero della memoria (*vedi* Capitolo 30). Tali afferenze probabilmente forniscono informazioni inerenti a precedenti esperienze per migliorare la stima del valore delle opzioni. Infine, la OFC riceve afferenze da neuroni dopaminergici correlati alla ricompensa e situati nel mesencefalo, che plasmano associazioni tra oggetti, azioni e loro conseguenze (**scheda 32A**).

L'evidenza diretta del ruolo della OFC nel processo di valutazione è piuttosto forte. In esperimenti condotti su primati non-umani, quando le scimmie scelgono tra opzioni che variano in termini di quantità, tipologia e probabilità di somministrazione della ricompensa, le frequenze di scarica di alcuni neuroni nella OFC corrispondono alle preferenze di ciascun individuo per una particolare opzione, una variabile conosciuta come *valore soggettivo*. Quando per esempio una scimmia a cui piacciono le arachidi viene nutrita con esse a sazietà, le proprietà sensoriali delle arachidi rimangono le medesime ma il loro valore per la scimmia diminuisce. La sazietà è accompagnata da una riduzione nelle frequenze di scarica dei neuroni della OFC in risposta a ulteriori arachidi, a supporto del fatto che la OFC

Corteccia prefrontale laterale

- **SM:** Corteccia motoria supplementare
- **PM:** Corteccia premotoria
- **FEF:** Campi oculari frontali
- **PC:** Corteccia parietale
- **V2:** Corteccia visiva secondaria
- **A2:** Corteccia uditiva secondaria

Corteccia prefrontale ventromediale/ Corteccia orbitofrontale

- **Amy:** Amigdala
- **MTL:** Lobo temporale mediale
- **S1/S2:** Cortecce somatosensoriali primaria e secondaria

Regioni condivise di connettività

- **Tha:** Talamo
- **BG:** Gangli della base
- **ACC:** Corteccia cingolata anteriore
- **Ins:** Insula

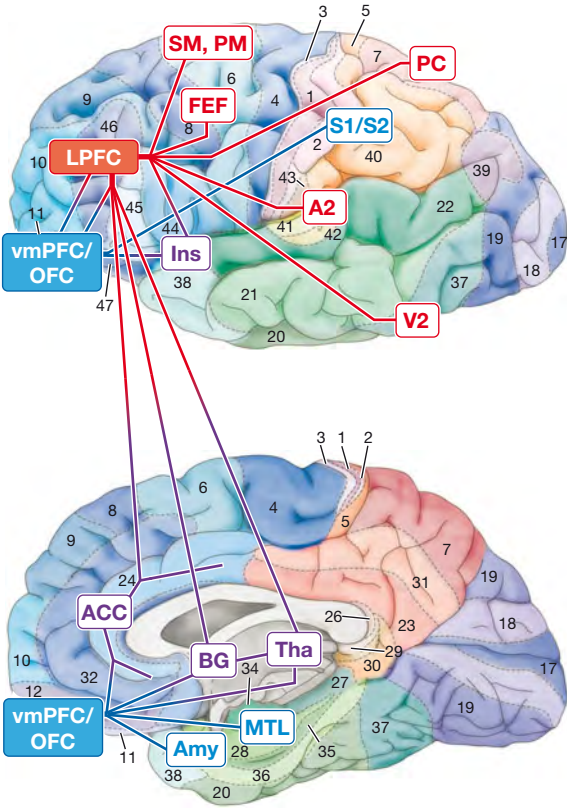



FIGURA 32.3 Connettività della corteccia prefrontale. I neuroni nella PFC proiettano efferenze a cortecce sensoriali secondarie, strutture di programmazione motoria e corteccia parietale, dalle quali ricevono anche afferenze. Questo diagramma schematico mostra alcune delle principali connessioni della corteccia prefrontale laterale (LPFC, *lateral prefrontal cortex*) e delle cortecce prefrontale ventromediale e orbitofrontale (vmPFC, *ventromedial prefrontal cortex*; OFC, *orbitofrontal cortex*; qui mostrate insieme per semplicità). Tutte le connessioni indicate sono bidirezionali, con l'importante eccezione di una proiezione unidirezionale dalla LPFC ai gangli della base (che proiettano nuovamente alla LPFC attraverso il talamo).

codifica il valore soggettivo di un cibo e non solamente le sue proprietà sensoriali.

Le prove a sostegno del ruolo valutativo della OFC vengono anche da studi di neuroimmagine, i quali mostrano una robusta correlazione tra l'attività emodinamica e il valore soggettivo delle opzioni in compiti decisionali. Questa relazione è mostrata chiaramente da uno studio che ha indagato quali fattori siano alla base dell'apprezzamento del vino da parte degli esseri umani. I ricercatori scoprirono che il grado in cui le persone apprezzano un vino dipende da caratteristiche che non ne influenzano il gusto, come il suo costo. Quando gli individui ritengono che stiano bevendo un vino più costoso, sono portati a riferire che il suo gusto sia migliore. Questo cambiamento nell'appetibilità si accompagna a cambiamenti dell'attività emodinamica nella OFC, suggerendo che questa attività medi il cambiamento nell'apprezzamento associato al prezzo. La relazione tra l'attività nella OFC e le preferenze personali è così robusta che misurazioni dell'attività cerebrale in questa regione possono essere utilizzate per prevedere – all'interno di un contesto simulato – il comportamento di acquisto di fronte a un insieme di prodotti, comprendente spuntini, bevande e inserzioni raffiguranti persone attraenti.

Una caratteristica notevole della OFC è in effetti la sua evidente capacità di contribuire direttamente alle decisioni riguardanti così tante cose diverse, da quale bibita acquistare da un distributore automatico, fino all'università a cui iscriversi (*vedi* figura 27.6). Questa flessibilità ha portato alla proposta che la OFC e/o la **corteccia prefrontale ventromediale** (**vmPFC**, *ventromedial prefrontal cortex*) facciano uso di un "formato" di valore universale che permetta il confronto all'interno di un qualunque insieme. Questa **teoria della valuta comune** (*common currency theory*) è supportata da attività di risposta emodinamica misurate mediante fMRI. Registrazioni effettuate direttamente da neuroni della OFC rivelano tuttavia una diversità di gran lunga superiore nelle attività di risposta, suggerendo che la teoria della valuta comune possa in realtà essere troppo semplicistica.

Una reale presa di decisione avviene dopo una valutazione e richiede il mantenimento attivo dei valori di due o più opzioni. Appare verosimile come anche questo processo avvenga nella OFC o nella vicina vmPFC, una struttura con neuroanatomia e funzione simili a quelle della OFC. I neuroni in entrambe le regioni mostrano cambiamenti sistematici nella frequenza di scarica quando i valori di molteplici opzioni sono mantenuti nella memoria a breve termine. Lesioni a carico della vmPFC sono associate a disturbi nel paragonare tra loro i valori di opzioni diverse. Quando per esempio una persona sceglie tra opzioni che differiscono in molteplici caratteristiche (come prezzo, aspetto e consumo di carburante per chilometro di una nuova automobile), il cervello deve effettuare paragoni separatamente e utilizzare i risultati per prendere una decisione. Lesioni a carico della vmPFC (che spesso colpiscono anche la OFC) danneggiano questo processo. Individui con lesioni della vmPFC sono meno efficienti nel confrontare opzioni.

Questi risultati estendono il ruolo della OFC a includere l'**assegnazione dei crediti** (*credit assignment*), che consiste nel processo di identificare il particolare stimolo, tra i tanti all'interno del contesto corrente, responsabile di una ricompensa o di una punizione. L'idea dell'assegnazione dei crediti fu proposta per la prima volta dallo psicologo Edward Thorndike nel suo classico lavoro riguardante la *legge dell'effetto* (*law of effect*). La sua idea era che "è più probabile che le risposte che producono un effetto soddi-

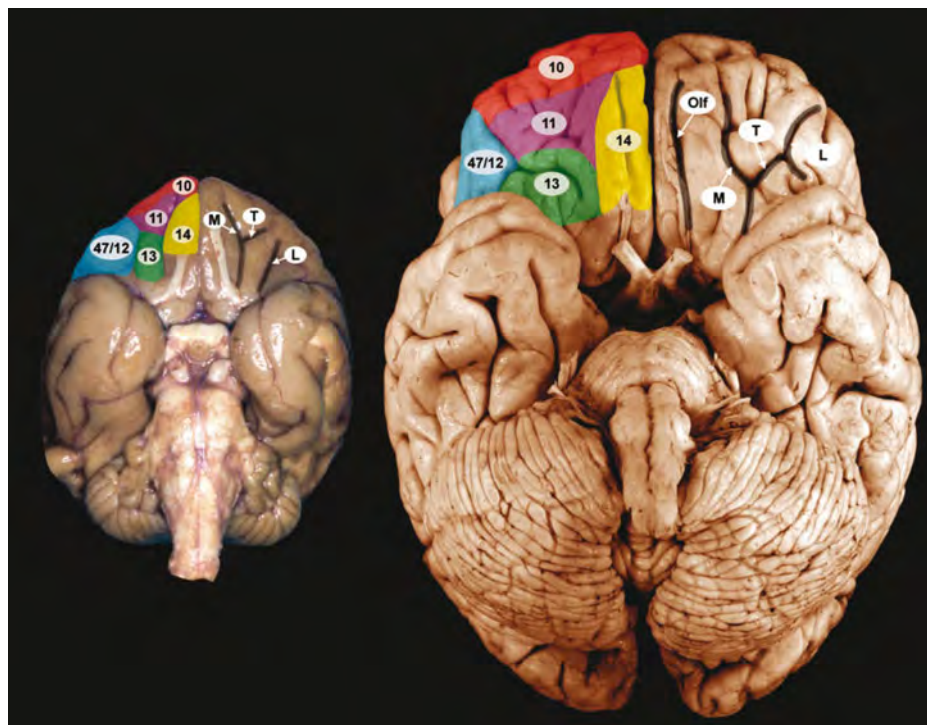



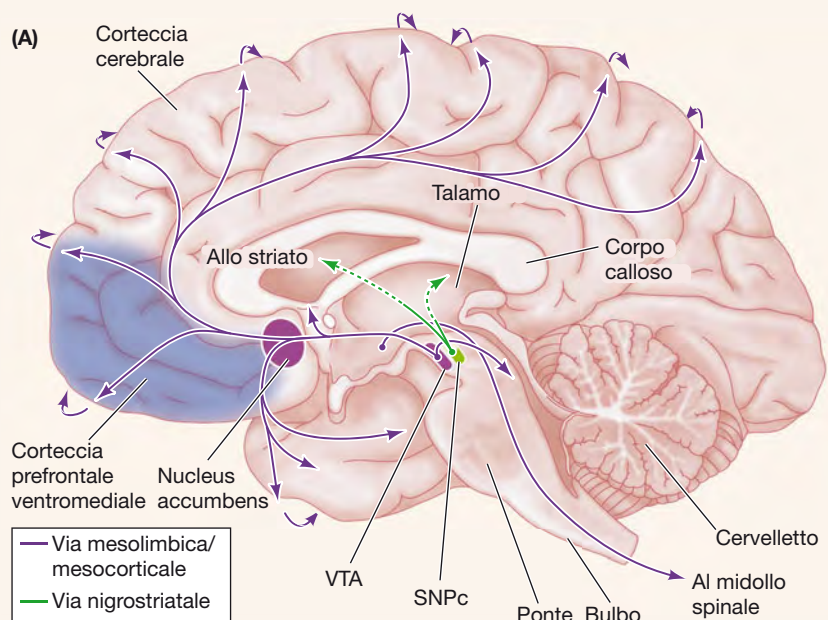
FIGURA 32.4 Anatomia macroscopica della corteccia orbitofrontale.
Sono raffigurate per un confronto le superfici ventrali dei cervelli di un macaco (a sinistra) e di un essere umano (a destra). Nonostante le dimensioni differenti, la struttura della OFC (le regioni colorate) risulta ampiamente preservata tra le due specie. I numeri qui riportati si riferiscono alle aree di Brodmann, che costituiscono le principali suddivisioni anatomiche della OFC. La maggior parte delle ricerche sulla OFC in entrambe le specie si è concentrata sull'area 13 di Brodmann. (Olf = solco olfattivo, M = solco orbitale mediale, T = solco orbitale trasverso, L = solco orbitale laterale). [*Fonte*: Wallis, 2007.]

© 978-88-08-72049-8

SCHEDA 32A • La dopamina e gli errori di previsione della ricompensa

Probabilmente nessuna molecola si è diffusa nella cultura popolare quanto la dopamina. Si possono trovare riferimenti alla dopamina pressoché ovunque, dalla televisione agli editoriali dei quotidiani, fino alle conversazioni casuali. La dopamina ha richiamato l'attenzione in parte attraverso il proprio ruolo nella tossicodipendenza. Praticamente tutte le sostanze stupefacenti che creano dipendenza esercitano il proprio effetto attraverso la loro capacità di alterare il rilascio di dopamina, o il suo riassorbimento dalle relative sinapsi. Questa comprensione elementare delle basi molecolari della tossicodipendenza ha condotto all'interpretazione che la trasmissione dopaminergica sia alla base del piacere. Nonostante ci sia del vero in questa visione molto diffusa, essa risulta in realtà fuorviante.

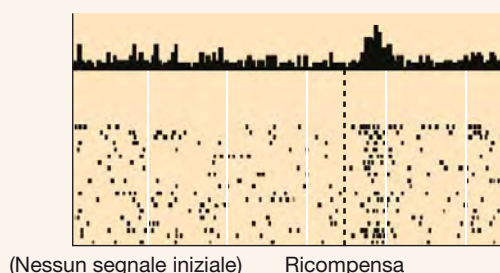
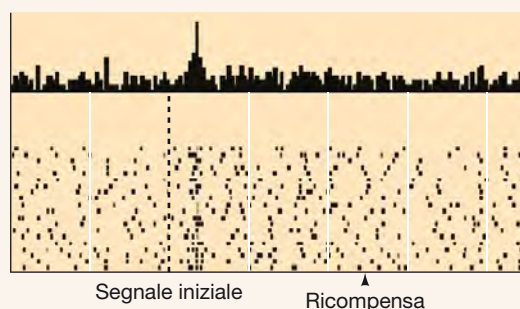
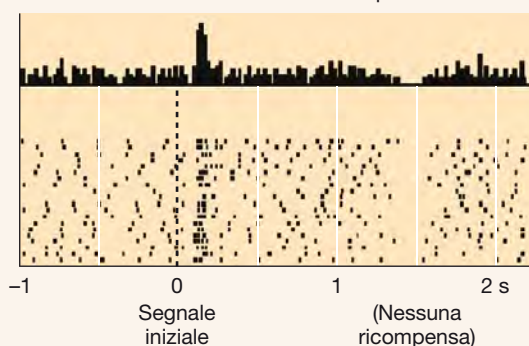
Un fattore che ha incoraggiato l'attenzione pubblica sulla dopamina è la serie di studi di auto-stimolazione condotti negli anni '50 del secolo scorso sui ratti. James Olds e Peter Milner impiantarono degli elettrodi nel fascicolo mediale del prosencefalo di ratti: quando viene attivata, questa struttura causa il rilascio di dopamina nel nucleus accumbens dello striato. La novità alla base del lavoro di Olds e Milner consistette nel permettere ai ratti di controllare la stimolazione. Posti di fronte alla scelta di auto-stimolarsi o di impegnarsi in altre attività, i ratti sceglievano la prima opzione, rinunciando a nutrirsi e bere finanche al punto di morire. Questi studi evidenziano la diretta influenza della circuiteria dopaminergica sugli istinti fondamentali di un individuo. Insieme alla sua dimostrata importanza nella dipendenza, questo lavoro portò all'idea che il rilascio di dopamina sia la causa del piacere.

Questa conclusione, tuttavia, si rivelò sbagliata. In ulteriori studi sui ratti, Kent Berridge e i suoi collaboratori dimostrarono che la motivazione a cercare delle ricompense e il piacere ottenuto da esse costituiscono due processi distinti, con substrati chimici e neuroanatomici differenti. Al fine di descrivere questi due processi, sono spesso utilizzati i termini "gradimento" (*liking*) e "necessità" (*wanting*). Un individuo può apprezzare (*like*) qualcosa senza sentire il bisogno di cercarne di più, esattamente come si può avere il bisogno (*wanting*) – spesso con grande impellenza – di ottenere qualcosa, senza trarne piacere. Si consideri un fumatore che stia cercando di smettere: egli potrebbe sentirsi avvilito e detestare l'atto di uscire per fumare, ma è obbligato dalla propria dipendenza a farlo comunque. È poco pro-

(A) Schema del sistema dopaminergico del cervello. Due delle maggiori fonti di dopamina nel cervello sono la porzione ventrale del tegmento del mesencefalo (VTA) e la parte compatta della sostanza nera (SNPc). Queste due regioni ospitano i corpi cellulari di neuroni che proiettano alla maggior parte del cervello e fungono da fonte del neuromodulatore dopamina. **(B)** Equazione del segnale di errore di previsione della ricompensa (RPE), la caratteristica che accomuna la risposta dei neuroni dopaminergici. [*Fonte*: Schultz *et al.*, 1997.]

sfacente in una particolare situazione avvengano nuovamente in quella situazione, mentre è meno probabile che le risposte che producono un effetto spiacevole avvengano nuovamente in quella situazione". Più genericamente, gli stimoli associati a eventi piacevoli acquistano essi stessi associazioni piacevoli, e viceversa. Questo concetto appare semplice, ma in molti casi un gran numero di stimoli avviene contemporaneamente e le loro conseguenze potrebbero essere ritardate o fornire sia vantaggi sia svantaggi. I meccanismi cerebrali devono assegnare un credito ai particolari stimoli che preannunciano ricompensa e punizione; in questo senso, un gran numero di risultati supporta l'idea che la OFC contribuisca a questo processo. Per esempio, lesioni a carico della OFC danneg-

babile che il fumatore descriva l'esperienza di fumare come piacevole. O si consideri ancora una persona affetta da disturbo ossessivo-compulsivo, la quale lavi le proprie mani ripetutamente; anche se motivata a farlo, non descriverà mai questo processo come piacevole. È il suo bisogno – la necessità, non il gradimento – che viene regolato dalla dopamina. Berridge sostiene che un sistema cerebrale differente, il sistema μ-oppioide, sia responsabile del piacere.

I neuroni dopaminergici più approfonditamente studiati sono quelli i cui corpi cellulari risiedono nell'area ventrale del tegmento del mesencefalo (VTA, *ventral tegmental area*) e nella parte compatta della sostanza nera (SNPc, *substantia nigra pars compacta*) (**figura A**). Questi neuroni proiettano diffusamente a tutto il cervello, ma soprattutto alla PFC e alla porzione ventrale dello striato, dove si suppone regolino l'attività neuronale. Registrazioni da neuroni dopaminergici mostrano che le loro risposte possono essere descritte come un **errore di previsione della ricompensa** (RPE, *reward prediction error*). Ogniqualvolta gli individui eseguono un qualunque comportamento, essi ne prevedono il probabile risultato (ricompensa). L'RPE consiste semplicemente nella differenza tra ciò che è stato previsto e ciò che è avvenuto in realtà (**figura B**). Se la reale conseguenza del comportamento supera la previsione effettuata, l'RPE è positivo; se invece il risultato del comportamento è inferiore rispetto a quanto è stato previsto, l'RPE è negativo. Questo errore è importante per l'apprendimento: se un'opzione supera le aspettative, gli individui aggiornano la propria stima del suo valore e la scelgono più frequentemente in futuro – come previsto da modelli di apprendimento formale sviluppati in psicologia e in informatica.

Un modo in cui la dopamina potrebbe agire è attraverso la regolazione dell'apprendimento sulla base della teoria di Hebb (secondo cui "neuroni che scaricano insieme si connettono insieme"; *vedi* Capitolo 25). Quando due neuroni scaricano in sequenza e anche la dopamina è presente, la loro connessione può rafforzarsi. Se la dopamina è rilasciata quando il risultato è migliore di quanto previsto, rafforzerebbe le connessioni che sono attive immediatamente prima che il suo rilascio avvenga. Quando l'ambiente è migliore di quanto previsto e l'apprendimento risulta agevolato, la dopamina potrebbe quindi rafforzare le connessioni sinaptiche. Nel caso della tossicodipendenza, l'eccesso di dopamina potrebbe tuttavia dirottare l'apprendimento e condurre alla formazione di abitudini dannose.

(C) In pratica, il segnale RPE si manifesta come un cambiamento sistematico nella breve risposta dei neuroni dopaminergici alla ricompensa. Quando la ricompensa è inaspettata, aumenta la frequenza di scarica basale dei neuroni. Quando la ricompensa è associata a un indizio, in seguito ad apprendimento esso induce una risposta mentre la ricompensa stessa non influenza più la risposta neuronale. Quando infine l'indizio è inaspettatamente seguito da una mancanza di una ricompensa, i neuroni dopaminergici sospendono brevemente la propria scarica, fornendo quindi un segnale RPE negativo. [*Fonte*: Schultz *et al.*, 1997.]

giano selettivamente l'abilità di associare le ricompense agli eventi (**figura 32.5**).

Scimmie con lesioni della OFC assegnano un valore positivo a stimoli che preannunciano eventi svantaggiosi fintantoché tali stimoli sono circondati da altri eventi vantaggiosi. Appare quindi come la OFC sia fondamentale per associare accuratamente gli eventi ai loro valori.

Sarebbe tuttavia eccessivamente semplicistico concludere che le cortecce orbitofrontale e prefrontale ventromediale siano le uniche aree cerebrali in cui i valori sono calcolati, mantenuti e confrontati. Altri risultati supportano il ruolo di ulteriori regioni cerebrali, tra cui la parte ventrale del corpo striato e la **corteccia cingolata anteriore dorsale** (**dACC**, *dorsal anterior cingulate cortex*), in questi pro-

cessi. Inoltre, un gran numero di prove indica un ruolo più complesso della OFC nel comportamento. Per esempio, un'attuale teoria sostiene che la OFC mantenga una mappa cognitiva dell'insieme di stimoli comportamentali correntemente rilevanti, dei loro valori e dei loro potenziali risultati. Quest'idea suggerisce che la OFC operi in maniera molto simile a una centralina, associando il mondo esterno e gli stati interni ai possibili risultati delle scelte.

La corteccia prefrontale dorsolaterale: pianificazione e organizzazione del comportamento

Immaginate di prendere una strada abituale per andare a lavorare. Se un giorno la strada è bloccata, ricalcolate e adattate velocemente il vostro percorso per seguire la migliore via alternativa. Questa flessibilità è una caratteristica della cognizione umana tanto notevole quanto scarsamente compresa. Per sua stessa natura, la flessibilità deve superare le abitudini, che altro non sono se non soluzioni efficienti a problemi prevedibili. Il più semplice esempio di abitudine è il riflesso, che non è altro che una risposta pre-costruita a eventi e risultati che sono avvenuti ripetutamente nel corso della vita di un organismo o attraverso le generazioni di una specie. Il comportamento riflesso è più strettamente associato agli invertebrati e a porzioni più antiche del sistema nervoso umano, come il midollo spinale e il sistema nervoso autonomo. Al contrario, la flessibilità è più spesso associata ad animali che hanno cervelli di dimensioni relativamente maggiori, come i primati, i carnivori e alcuni cetacei. Non esiste tuttavia alcuna chiara linea di demarcazione tra i riflessi e il comportamento flessibile, al di là del numero, della complessità e del decorso temporale degli eventi che intervengono tra l'afferenza dello stimolo sensoriale e l'efferenza, sia essa motoria o di altro genere. I comportamenti maggiormente complessi, flessibili e orientati al futuro prodotti dagli esseri umani e da altri mammiferi sembrano essere in parte organizzati e pianificati da processi aventi luogo nella

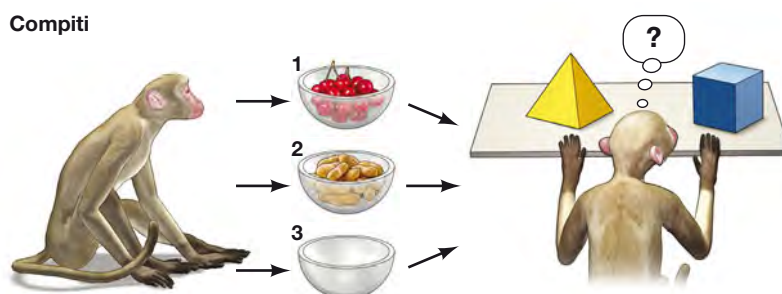
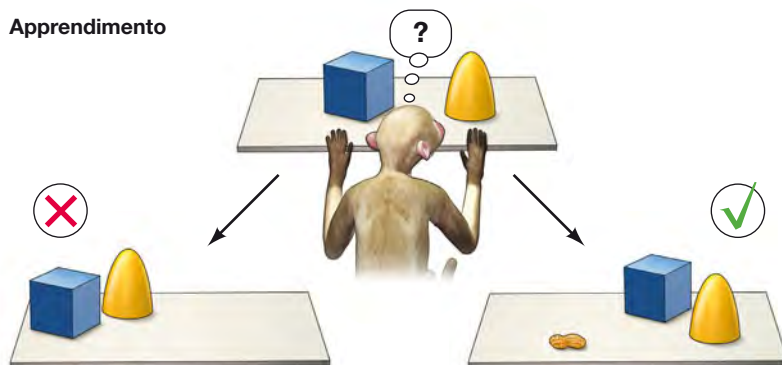
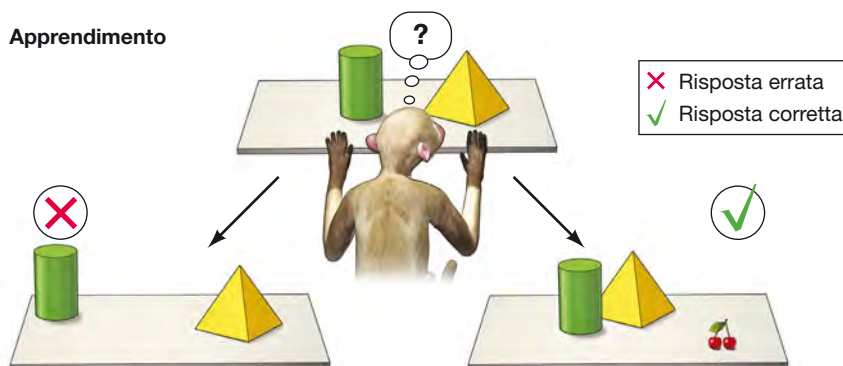



FIGURA 32.5 Effetti di lesioni della corteccia orbitofrontale sul compito di svalutazione del rinforzo (*reinforcer devaluation task*). Alcune delle più importanti intuizioni riguardanti il ruolo della OFC provengono dai risultati di studi di lesione nei primati. Nel compito di svalutazione del rinforzo, una scimmia è addestrata con coppie di stimoli che, attraverso l'apprendimento, sono associati alla somministrazione o meno di una ricompensa. Le ricompense stesse sono differenti e sono preannunciate dagli stimoli. Nel corso della fase iniziale, la preferenza per uno stimolo è controllata sperimentalmente mediante sazietà selettiva. Per esempio, per rendere la scimmia più motivata a mangiare ciliegie, l'animale verrebbe nutrito a sazietà con arachidi (questo processo svaluta il rinforzo). La scimmia viene poi sottoposta a una scelta tra stimoli associati a ciliegie o ad arachidi. Scimmie con lesioni a carico della OFC non adattano la propria preferenza nei confronti del cibo desiderato, così come invece fanno le scimmie sane. [*Fonte*: Baxter e Murray, 2002.]

Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall
Anthony-Samuel LaMantia, Richard D. Mooney, Michael L. Platt, Leonard E. White

Neuroscienze

Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americanar

Neuroscience è un testo che affronta lo studio del cervello e del sistema nervoso nel suo insieme, cioè in termini molecolari, cellulari, sistemici, comportamentali e cognitivi. Realizzato sulla base dei studi e delle ricerche più recenti (condotte sia in campo umano sia animale), è un'opera completa, che negli anni si è dimostrata fondamentale per portare generazioni di studenti a comprendere le relazioni all'interno del sistema nervoso, dalla trasmissione dei segnali cellulari fino alla funzione cognitiva.

Il successo del libro è dovuto, oltre che al rigore della trattazione, allo stile di scrittura, di grande chiarezza, e al livello di approfondimento, orientato verso le esigenze degli studenti di Medicina, dei corsi di Neuroscienze e più in generale per quelli di Scienze della vita.

In questa quinta edizione è stata riorganizzata e fortemente aggiornata l'Unità 1, dedicata alla trasmissione dei segnali cellulari; sono state potenziate le schede di *Applicazioni cliniche*; e sono stati introdotti nuovi capitoli sull'attenzione e il processo decisionale.

Gli autori hanno inoltre inserito informazioni stimolanti e curiose, che tengono alta l'attenzione di chi legge e sono uno stimolo ad approfondire, aggiungendosi alle *Letture di approfondimento* proposte al termine di ogni capitolo.

L'apparato illustrativo è ricchissimo e molto curato. In appendice, è disponibile una sintetica rassegna di neuroanatomia con relativo atlante. Chiude il libro un corposo glossario di oltre 1000 lemmi.

Dale Purves, Duke Institute for Brain Sciences, Durham, North Carolina.
George J. Augustine, Nanyang Technological University, Singapore.
David Fitzpatrick, Max Planck Florida Institute, Jupiter, Florida.
William C. Hall, Duke Institute for Brain Sciences, Durham, North Carolina.
Anthony-Samuel LaMantia, Fralin Biomedical Research Institute, Virginia Tech Institute, Roanoke.
Richard D. Mooney, Duke Institute for Brain Sciences, Durham, North Carolina.
Michael L. Platt, University of Pennsylvania, Philadelphia.
Leonard E. White, Duke Institute for Brain Sciences, Durham, North Carolina.

Le risorse multimediali

online.universita.zanichelli.it/purves5e
A questo indirizzo sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con ebook

Chi acquista il libro può scaricare gratuitamente l'**ebook**, seguendo le istruzioni presenti nel sito. L'ebook si legge con l'applicazione *Booktab Z*, che si scarica gratis da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

PURVES*NEUROSCIENZE 5ED LUM
ISBN 978-88-08-72049-8
9 788808 720498
2 3 4 5 6 7 8 9 0 (60A)